

学位授与番号	医博乙第1305号
学位授与年月日	平成6年6月15日
氏名	安井正英
学位論文題目	マウスブレオマイシン肺臓炎モデルにおけるインターロイキン-1投与の影響

論文審査委員	主査教授	松田保
	副査教授	小林健一
	教授	松島綱治

内容の要旨及び審査の結果の要旨

臨床的な肺線維症のモデルとして頻用されるブレオマイシン（bleomycin, BLM）肺臓炎モデルにおいては、これまで気管支肺胞洗浄液（bronchoalveolar lavage fluid, BALF）を用いてインターロイキン-1（interleukin-1, IL-1）が測定され、肺臓炎形成の初期においてその活性が増加していることが報告されている。しかしIL-1を生体内に投与した実験はなく、検出されたIL-1の生理的意義については未だ不明である。そこで、BLMの単回静脈内投与による肺臓炎動物モデルを開発し、組換えヒトIL-1 β 投与の影響を検討した。BLM投与後、7日目より28日目まで肺湿重量および肺／体重比の有意な増加を認めた。病理組織学的には、14日目には間質性肺炎が生じ、28日目には肺の線維化が見られた。BLM投与後の28日目の病理組織学的スコアは、BLMの投与量依存的に有意な増加を認めた。IL-1（1 μ g/個体）をBLM投与の0.5時間および6時間前に腹腔内投与することによって、14日目および28日目の肺湿重量と肺／体重比の増加は有意に抑制された。同様に、28日目の肺における病理組織学的スコアも有意に抑制された。したがって、IL-1は時間依存的にBLM肺臓炎を抑制することが判明した。BLM投与後7日目から28日目において、BALF中の細胞数およびリンパ球比率は有意に増加した。IL-1をBLM投与の6時間前に投与した場合、このBALF所見は有意に抑制された。28日目の肺湿重量、肺／体重比および肺ヒドロキシプロリン量は、IL-1前投与の用量依存的に抑制された。さらに、肺湿重量および肺／体重比は、肺ヒドロキシプロリン量と有意な正の相関関係を認めた。IL-1をBLM投与後1, 3, 7日目に1 μ g/個体投与した場合と、IL-1をBLM投与後1日目より連日7日間投与した場合では、BLM肺臓炎に対する影響はみられなかった。IL-1前投与は、BLMのエアリッヒ癌細胞への抗腫瘍活性効果に対して影響を及ぼさず、IL-1はBLMの代謝経路には影響しないと考えられた。インドメサシンは、IL-1のBLM肺臓炎抑制効果に対し影響しなかった。以上の成績より、IL-1の前投与は用量および時間依存的にBLM肺臓炎を抑制するが、IL-1の後投与は影響を及ぼさないことが示された。これらの所見は、BLM肺臓炎における内因性のIL-1が、防御因子として作用している可能性を示唆している。以上、本研究は呼吸器疾患の進展に寄与する労作と評価された。